

의약품 분류번호	396 당뇨병용제
-------------	--------------

〈전문의약품〉



50/1000밀리그램
50/500밀리그램

(sitagliptin phosphate/metformin HCl)

□ 원료약품 및 그 분량

자누메트정50/1000밀리그램 :

1정(1333mg) 중,
주성분: 인산시타글립틴일수화물 (별규)64.25mg
(시타글립틴으로서50mg)
주성분: 염산메트포르민(EF)1000mg

자누메트정50/500밀리그램 :

1정(706.2mg) 중,
주성분: 인산시타글립틴일수화물 (별규)64.25mg
(시타글립틴으로서50mg)
주성분: 염산메트포르민(EF)500mg

□ 성상

자누메트정50/1000밀리그램 : 빨간색으로 한면에 577이 새겨진 타원형의 필름코팅정
자누메트정50/500밀리그램 : 밝은 분홍색으로 한면에 575가 새겨진 타원형의 필름코팅정

□ 효능 · 효과

이 약은 인슐린 비의존성당뇨병환자(제2형)의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여한다.
1. 메트포르민 또는 시타글립틴 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 경우
2. 시타글립틴과 메트포르민 병용요법의 대체

□ 용법 · 용량

항당뇨 요법에 있어서 이 약의 용량은 각 성분의 최대권장용량인 시타글립틴 100mg 과 메트포르민 2000mg을 넘지 않는 범위에서 각 환자의 현재 치료요법, 유효성, 내약성을 고려하여 결정한다.
이 약은 일반적으로 음식과 함께 1일 2회 복용하며, 메트포르민으로 인한 위장관계 이상반응을 줄이기 위해서는 점진적으로 용량을 증량한다.
이 약의 초기용량은 환자의 현재 치료요법에 따라 정하며 음식과 함께 1일 2회 복용한다.
1. 메트포르민 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자 :
이 약의 초기용량으로 1일 시타글립틴 100mg과 메트포르민 기존투여 용량을 투여한다.
2. 시타글립틴의 단독요법으로 충분한 혈당조절을 할 수 없는 환자:
이 약의 초기용량으로 자누메트정 50/500밀리그램으로 1일 1정씩 2회복용하며, 자누메트정 50/1000밀리그램으로 1일 1정씩 2회까지 증량할 수 있다.
시타글립틴의 용량을 감량투여하고 있는 신장에 환자는 이 약으로 전환해서는 안된다.
3. 시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 전환하는 환자 :
시타글립틴과 메트포르민의 병용요법에서 이 약으로 전환하는 환자는 시타글립틴과 메트포르민의 기존 투여용량으로 시작할 수 있다.
이전에 다른 경구용 혈당강화제에서 이 약으로 전환하는 경우의 안전성 및 유효성을 검토한 연구는 실시되지 않았다. 제 2형 당뇨병치료 요법의 어떠한 변화도 혈당조절에 변화를 일으킬 수 있으므로 주의하여야 하며 적절한 모니터링이 이루어져야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

염산메트포르민

심한 유산산증 또는 저혈당증을 일으킬 수 있다.

2. 다음환자에게는 투여하지 말 것
- 1) 심혈관계 허탈(속), 급성심근경색과 폐혈증과 같은 상태로부터 야기될 수 있는 신장질환이나 신장에(혈청크레아티닌치가 남자는 1.5mg/dL 이상, 여자는 1.4mg/dL 이상인, 또는 크레아티닌 청소율이 비정상인) 환자

2) 약물치료가 필요한 울혈성 심부전 환자

3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등을 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자에서는 이 약을 적어도 투여 48시간 전에 중지해야 하고, 48시간 이후에 신기능을 재평가하고 정상으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)

4) 이 약이나 이 약의 성분에 대하여 과민성이 알려진 환자

- 5) 제 1형 당뇨병, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.]
- 6) 중증감염증 또는 중증 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다. 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
- 7) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전 환자
- 8) 간 기능장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.), 폐경색, 중증의 폐기능장애 환자 및 기타 저산소혈증을 수반하기 쉬운 상태, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
- 9) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(유산산증과 저혈당의 가능성이 있다.).

- 1) 불규칙한 식사, 식사 섭취량 부족
- 2) 격렬한 근육운동
- 3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자

4. 이상반응

인산시타글립틴/염산메트포르민

위약대조 임상시험에서 메트포르민을 단독투여하는 제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴100mg을 추가시 내약성이 우수하였다. 시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응 발생률은 위약과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 보고된 것과 유사하였다.

24주의 위약 대조 임상시험에서, 464명의 환자가 시타글립틴 100mg/day 와 메트포르민을 병용투여하였고, 237명이 위약 및 메트포르민을 병용투여하였다. 시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 1%이상의 발생률로 보고된 유일한 약물 관련 이상반응은 구역(시타글립틴100mg/메트포르민 투여군 1.1%, 위약/메트포르민 투여군 0.4%)이었다.

시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 저혈당증의 발생율은 위약/메트포르민 군과 유사하였다(시타글립틴100mg/메트포르민 투여군 1.3%, 위약/메트포르민 투여군 2.1%). 시타글립틴과 메트포르민을 병용투여한 환자에서 특정 위장관 이상반응의 발생률도 위약/메트포르민 군과 유사하며 표1과 같다.

표 1. 시타글립틴과 메트포르민을 병용투여 또는 위약과 메트포르민과의 위약대조 임상시험 중 특정 위장관이상반응의 발생률(%)

이상반응	투여군	
	이 약100mg + 메트포르민	위약 + 메트포르민
구역	1.3%	0.8%
구토	1.1%	0.8%
복통	2.2%	3.8%
설사	2.4%	2.5%

실험실 검사상 이상반응의 발생률은 시타글립틴과 메트포르민 병용투여군(7.6%)와 위약과 메트포르민의 병용투여군(8.7%)에서 유사하였다. 시타글립틴과 메트포르민 병용투여로 인하여 활력징후 또는 ECG(QTc 간격 포함)에서 임상적으로 의미있는 변화는 관찰되지 않았다.

메트포르민요법으로 인한 확립된 이상반응 중 가장 빈번히 보고된 이상반응(5%초과)는 설사, 구역/구토, 위장차내가스팽만, 복부불편감, 소화불량, 무력증 및 두통이다.

5. 일반적 주의

1) 유산산증 : 유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 메트포르민의 치료중 메트포르민이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이 가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민의 혈중 농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.

메트포르민을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내·외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.

따라서 유산산증의 위험은 이 약을 투여하는 환자의 신기능을 정기적으로 모니터링하고, 최저 유효량을 투여함으로써 유의적으로 저하될 수 있다. 덧붙여 메트포르민은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 급·만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다. 또한, 혈관 내 방사성 조영제 검사나 수술 전에는 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 심해지는 졸음과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH, 젖산농도와 이 약의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민의 특정 용량에서 안정화되던 흔치 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.

메트포르민을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증거가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨병환자에서 의심해야 한다.

유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 이 약을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 이 약은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.

- 2) **간장애 환자** :
간장애는 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 이 약은 임상적 혹은 실험실적으로 간질환의 증거가 있는 환자에게는 피해야 한다.
- 3) **메트포르민과 시타글립틴**은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있고 메트포르민의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 따라서 연령에 따른 정상상한치 이상의 혈청크레아티닌치를 갖는 환자는 이 약을 투여하면 안된다. 고령자의 경우, 노화에 의한 신기능 저하가 있을 수 있기 때문에 주의하여 적절한 혈당조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야만 한다. 특히 80세 이상의 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야한다.
- 이 약은 치료 시작전과, 적어도 매년 신기능 검사를 하고 정상을 확인하여야 한다. 특히 고령자에서처럼 신장애가 예상되는 환자는 더 자주 신기능을 검사하고 신장애의 증거가 있을 때에는 이 약을 투여 중지 한다.
- 4) **비타민B₁₂** : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B₁₂ 수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B₁₂-내부인자 복합체로부터 B₁₂ 흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B₁₂를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 이 약을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B₁₂나 갈슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들은 정상 이하로 비타민 B₁₂ 값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2 ~ 3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B₁₂ 측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
- 5) **알코올 섭취** : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
- 6) **수술** : 수술과정동안은 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 하고(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 과정은 제외) 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 평가된 후 다시 투여한다.
- 7) **조절되던 제2형 당뇨병환자의 변화** : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환(특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발견되면, 즉시 케토산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절한고 올바른 조치를 취한다.
- 8) **저혈당** :
인산시타글립틴
임상시험에서 이 약을 단독투여하거나 메트포르민 또는 피오글리타존과 병용투여시 저혈당증의 발생빈도는 위약에서 보고된 것과 유사했다. 인슐린과 같이 저혈당증을 유발하는 것으로 알려진 약물과 이 약의 병용투여에 대해서는 충분히 연구되지 않았다. 저혈당 발생의 위험을 감소시키기 위해 저혈당증을 유발하는 약물(예, 설폰닐우레아)의 감소를 고려할 수 있다.

- 염산메트포르민**
저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설폰요소, 인슐린 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β -아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 메트포르민의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α -글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.
- 9) **신기능이나 메트포르민 대사 또는 배설에 영향을 끼칠 수 있는 약물과의 병용투여** :
신기능에 영향을 끼칠 수 있거나 유의한 혈액 동태학적 변화를 야기시키거나 신세관 배출로서 배설되는 양이온 약물과 같이 메트포르민의 대사 또는 배설을 저해할 수 있는 약물과의 병용투여는 주의해서 사용해야 한다.
- 10) **저산소증 상태** : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(속), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
- 11) **특정 직업의 환자** : 이 약의 성분중 메트포르민으로 인해 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분히고 철저하게 주의시킨다.
- 12) **환자들에게 이 약과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다.** 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.
이 약의 성분 중 메트포르민으로 인한 유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 이 약을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.
환자에게 이 약을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.
- 13) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B₁₂ 결핍 가능성을 확인해야 한다.

6. 상호작용

인산시타글립틴/염산메트포르민

제2형 당뇨병 환자에서 시타글립틴50mg 과 메트포르민 1000mg을 병용하여 1일2회 반복투여 시 두 약제 모두 유의한 약동학적 변화를 일으키지 않았다.

이 약의 약동학적 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나 시타글립틴과 메트포르민 각각에 대한 연구가 실시되었다.

인산시타글립틴

약물상호작용연구에서 시타글립틴은 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다: 메트포르민, 로시글리타존, 글리부라이드, 심바스타틴, 와파린 및 경구피임제

사이클로스포린 : 강력한 p-glycoprotein 억제제인 사이클로스포린 600mg 과 병용하여 단회투여시 시타글립틴의 AUC(29%)와 C_{max}(68%)가 증가되었으나, 시타글립틴의 약동학의 변화는 임상적으로 유의하지 않을것으로 여겨진다. 사이클로스포린 또는 다른 p-glycoprotein 저해제와 병용투여시 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다.

디곡산: 이 약 100mg과 10일간 병용투여시 디곡신의 혈장 AUC(11%)와 C_{max}(18%)가 약간 증가하였다. 디곡신 투여시 적절한 모니터링을 하여야 하며 이 약 및 디곡신의 용량조절은 필요지 않다.

염산메트포르민

1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

- 혈당강하 작용을 증강시키는 약제

인슐린제제, 설폰아미드계 및 설폰요소계 약제, α -글루코시다제 저해제, 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산염(아스피린 등), β -차단제(프로프라놀롤 등), MAO 저해제, 안지오텐신 전환효소 억제제

- 혈당강화 작용을 감소시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용 피임약, 치아잇과 기타 이노제, 피라진아미드, 이소니아지드, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널 길항제
- 2) 알코올 : 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
 - 공복 또는 영양실조
 - 간기능 저하
 - 음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
- 3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민의 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험성에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신장 기능이 정상임을 확인한 후에 투여를 다시 시작해야 한다.
- 4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회투여 연구에서 이 약과 글리부라이드의 병용 투여는 이 약의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 C_{max} 가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회투여와 이 약의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
- 5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 이 약과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 이 약의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 이 약의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 C_{max} 를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 이 약과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 C_{max} 와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 이 약과 푸로세미드를 병용투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
- 6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회투여로 이 약과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 이 약의 C_{max} 와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. T_{max} 와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 이 약의 흡수를 촉진시킨다. 이 약은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
- 7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈액학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 이론적으로 신장 세뇨관 분비로서 배설되는 양이온성 약물(예를 들어 아밀로라이드, 디곡신, 모르핀, 프로카인아미드, 퀴니딘, 퀴닌, 라니티딘, 트리암테렌, 트리메토프림과 반코마이신)은 일반적인 신장 세뇨관 이동계에 대한 경쟁으로써 이 약과 작용할 가능성이 있다. 정상인 지원자에 대한 단회 및 다회 투여 시에서 관찰된 이 약과 시메티딘 간의 상호작용에 대한 연구는 이 약의 최대 혈장농도와 전체 혈중농도를 60% 상승시키고, 혈장과 전혈중의 이 약 AUC를 40% 증가시킨다. 단회 투여 시 배설 반감기에는 변화가 없었다. 이 약은 시메티딘의 약물 동력학에는 아무런 영향도 끼치지 않았다. 이러한 약물 상호작용이 이론적으로는 가능하나(시메티딘은 제외), 근위 세뇨관 분비계를 통해 배설되는 양이온성 약물을 투여받는 환자는, 자세한 모니터링과 이 약과/또는 상호작용이 있는 약물의 용량조절이 추천된다.
- 8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 이 약과 프로프라놀롤, 이 약과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다. 이 약이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설폰요소와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여
임부를 대상으로 이 약 또는 이 약의 성분에 대한 적절한 대조연구가 없으므로 이 약의 임부에 대한 안전성은 알려지지 않았다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
- 2) 수유부에 대한 투여
시타글립틴은 젖에서 유즙으로 분비되는 것으로 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

시타글립틴과 메트포르민은 대체로 신장으로 배설되는 것으로 알려져 있다. 고령자는 신장기능이 감소되기 쉬우므로 고령자에서의 용량 선정시 주의해야 하며, 이 약 투여 전 및 투여 후 주기적으로 신장기능을 평가하는 것이 권장된다.

인산시타글립틴

허가 전 임상시험에서 총 피험자(N=3884) 중 65세 이상이 725명, 75세 이상이 61명이었다. 65세 이상고령자에서의 안전성과 유효성은 젊은 환자에서와 유사하였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 반응성에 차이는 없었으나 일부 고령자에서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다.

염산메트포르민

고령자와 성인 환자 간에 반응의 차이가 없다는 임상보고가 있으나, 메트포르민의 대조 임상 시험은 성인과 다른 반응을 나타내는지 결정하기 위한 충분한 수의 고령 환자를 확보하지 못하였다. 메트포르민은 대부분 신장으로 배설된다고 알려져 있으며, 부적절한 신기능을 갖는 환자에서는 심각한 약물 부작용의 위험이 있기 때문에, 정상적인 신기능을 가진 환자에게만 사용하도록 한다. 고령화는 간·신기능 감소(간기능의 저하 시는 젖산의 대사가 떨어져 유산산증이 나타날 수 있다)와 관련이 있으므로, 메트포르민은 연령이 증가함에 따라 주의하여 투여해야 한다. 용량 결정에 있어 주의하고, 조심스럽고 정기적인 신기능 모니터링에 기초하여야 한다. 일반적으로 고령자에게는 메트포르민의 최대용량을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

인산시타글립틴

이 약의 임상시험에서 건강한 성인을 대상으로 이 약을 800mg까지 단회투여 한 경험이 있다. 이 약 800mg을 투여한 한 연구에서 임상적으로 관련이 없는 것으로 여겨지는 8.0 초의 QTc최대평균증가가 관찰되었다. 사람에서 800mg을 초과하여 투여한 경험은 없다. 과량투여시에는 일반적인 대증치료(예를 들면 흡수되지 않은 약물을 위장관계로부터 제거하고 심전도를 포함한 임상모니터링을 실시)를 하며, 환자의 상태에 따라 보조적인 치료를 실시한다. 이 약은 투석으로 일부 제거될 수 있다. 임상시험에서 투여량의 약 13.5%가 3~4시간 이상의 혈액투석시에 제거되었다. 장시간의 혈액투석이 임상적으로 적절하다면 고려되어야 한다. 이 약이 복막투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

염산메트포르민

염산메트포르민을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈액학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.

11. 임상검사치에의 영향

인산시타글립틴
이 약 100mg을 투여한 군에서 실험실적 이상반응의 발생률은 8.2%이고, 위약을 투여받은 군에서는 9.8%이었다. 임상시험에서 호중구의 증가에 기인한 백혈구치의 약간의 증가(위약 투여시와 약 200cells/ μ L 차이; 평균기준치 약 6600cells/ μ L)가 관찰되었다. 이런 차이는 많은 연구에서 나타났으나 모든 연구에서 나타난 것은 아니며, 임상검사치의 변화가 임상적으로 관련이 있는 것으로는 여겨지지 않는다. 12주간의 연구에서 91명의 만성 신장애헤환자와 37명의 중등도의 신장애헤환자가 이 약 50mg으로 무작위 배정되었고 같은 정도의 신장애헤를 가진 14명의 환자는 위약으로 배정되었다. 혈청크레아티닌의 평균(표준오차) 증가는 이 약 투여군에서 0.12mg/dL(0.04), 위약투여군에서 0.07mg/dL(0.07)이었다. 위약과 비교시 혈청크레아티닌 증가의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.

염산메트포르민
29주간의 메트포르민의 대조임상시험에서 약 7%의 환자에서 시험 전에 정상이었던 혈청 비타민 B₁₂ 값이 임상적 증후없이 정상 이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나, B₁₂-intrinsic factor complex로부터 B₁₂ 흡수가 저해됨에 기인한 것으로 생각되는 이러한 감소는 매우 드물게 빈혈을 수반하였으며, 메트포르민의 투여 중지나 비타민 B₁₂를 보충함으로써 빠르게 회복된다

12. 기타

인산시타글립틴
1) 발암성, 변이원성, 수태능
암수 랫드를 대상으로 시타글립틴 50, 150, 500mg/kg/day의 용량으로 2년간 발암성시험이 수행되었다. 암수모두에서 복합 간 선종/암종(Combined liver adenoma/carcinoma) 발생이 증가했고, 암컷에서는 500mg/kg에서 간암의 발생이 증가하였다. 이 용량은 AUC비교를 근거로 할 때 인체최대권장용량(MRHD)인 100mg/day의 거의 60배정도의 노출량이다. 간의 종양은 150mg/kg에서 관찰되지 않았고, 이 용량은 인체최대권장용량의 거의 20배에 해당하는 용량이다.
암수 마우스를 대상으로 시타글립틴 50, 125, 250, 500mg/kg/day 용량으로 2년간 발암성시험을 수행하였다. 인체 최대권장용량의 거의 70배에 해당하는 500mg/kg에서 어떤 장기에서도 종양의 발생이 증가하지 않았다. 시타글립틴은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames)시험, CHO세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 체외세포유전학분석, 랫트 간세포 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay) 및 마우스 조혈세포를 이용한 체내소핵시험과 같은 일련의 유전독성연구에서 변이원성 및 염색체이상유발이 나타나지 않았다.
랫드의 수태능 시험에서 125, 250, 1000mg/kg의 용량으로 수컷에서 교배 전 4주간, 교배시 및 종결시점까지(약 총8주)투여하고, 암컷에서 교배2주전부터 임신7일까지 경구투여하였다. 125mg/kg(인체최대권장용량의 약12배)에서 어떤 수태능이상도 관찰되지 않았다. 고용량(인체최대권장용량의 25배 및 100배)에서는 용량과 관계없는 재흡수의 증가가 암컷에서 관찰되었다.

2) 생식독성
랫드와 토끼에서 실시한 생식독성시험에서 이 약 125mg/kg 용량(인체 최대권장용량의 12배 노출에 해당)까지 투여할 때, 수태능이나 태아에 손상은 없었다. 그러나 임부를 대상으로 한 대조시험 결과는 없으며 동물에서의 생식독성시험 결과로 항상 사람에서의 반응을 예측할 수 있는 것은 아니므로 임부에서의 사용은 권장되지 않는다.
이 약을 임신한 암컷 랫드와 토끼에서 임신 6~20일(기관 형성기)에 투여시 랫드에서 최고 250mg/kg, 토끼에서 최고 125mg/kg 또는 AUC 비교에 근거하여 인체 최대권장용량인 100mg/day의 약 30배, 20배까지 투여할 때, 최기형성은 없었다. 랫드에서 1000mg/kg/day(인체최대권장용량인 100mg/day의 약 100배 노출에 해당)을 경구투여 시 고용량일수록 새끼에서의 늑골 형성부전의 발생율이 증가했다.
임신 6일에서 수유 21일까지 1000mg/kg/day 용량을 경구투여한 랫드의 새끼 암수 모두에서 체중이 감소하였다. 기능이나 행동에 이상은 관찰되지 않았다.
이 약은 임신한 랫드에 투여후 2시간에 약 45%, 24시간에 80%가 태반 통과되었다. 토끼에서는 투여후 2시간에 약 66%, 24시간에 30%였다.

염산메트포르민
1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/Kg/day와 1500mg/Kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 3배이다. 암·수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫드에서 이 약에 의한 종양 유발가능성은 없었다. 그러나 900mg/Kg/day로 투여한 암컷 랫드에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
복귀돌연변이시험(S. typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.
암·수 랫드의 수태능은 600mg/Kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 2배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.

☐ 저장방법
밀폐용기, 실온(1-30℃)보관

☐ 사용기한
외부포장에 표기

☐ 포장단위
28정

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 이지드럭(<http://ezdrug.kfda.go.kr>) 의약품 정보를 참조하십시오.
※ 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 복용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한이 경과 되었거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.msd-korea.com)나전화로 문의하시면 확인할 수 있습니다.